
Effet de l'hyperglycémie maternelle et de la composition du lait sur la fonction incrétine de la descendance chez le rat et criblage *in vitro* de biomarqueurs du lait sur des lignées de cellules entéro-endocrines.

Paul Bobin¹, Marta Santos Hernandez², Christopher Smith², Pierre De Coppet¹, Philippe Hulin³, Marie Michelland¹, Blandine Castellano¹, Isabelle Grit¹, Fiona Gribble², Frank Reimann², Marie-Cécile Alexandre-Gouabau¹, and Gwenola Le Dréan^{*†1}

¹Nantes Université, INRAE, UMR 1280, PhAN, CRNH-OUEST, IMAD – Nantes Université, INRAE UMR1280, PhAN, IMAD, F-44000 Nantes, France – F-44000 Nantes, France

²Institute of Metabolic Science and MRC Metabolic Diseases Unit, University of Cambridge – Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Royaume-Uni

³Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, Inserm, BioCore, US16, SFR Bonamy – Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, Inserm, BioCore, US16, SFR Bonamy – F-44000 Nantes, France

Résumé

Contexte : Le diabète gestationnel (DG) augmente le risque de développer du diabète de type 2 plus tard dans la vie. Une adaptation de la composition du lait maternel dans le contexte du DG pourrait protéger de ce risque. Dans le lait maternel d'un modèle pré-clinique, des variations dans les teneurs en acides aminés (AA) et de quelques biomarqueurs de la famille des sphingolipides (SPLs), suggérés pour leurs effets régulateurs de la sécrétion d'insuline et/ou de l'insulinorésistance, ont été mesurées.

Objectif : L'objectif est d'étudier l'impact de la composition du lait associée à une hyperglycémie maternelle sur la fonction endocrine intestinale de la descendance et de cribler *in vitro* le potentiel incrétine des biomarqueurs préalablement identifiés sur des lignées de cellules entéro-endocrines (CEE).

Méthodes : Un modèle murin d'hyperglycémie maternelle a été développé par une exposition à un régime riche en graisses et en sucres (HFHS), pendant la gestation seule ou étendue à la lactation, et comparé à un groupe CTL (chow). Des adoptions croisées à la naissance ont permis de dissocier les effets de la gestation et de la lactation. L'iléon des descendants a été prélevé au sevrage (J21) afin d'analyser la densité des CEE et l'expression de gènes de la fonction incrétine. Les lignées de CEE GLUtag (murine) et NCHh716 (humaine) ont été utilisées pour tester le potentiel incrétine des biomarqueurs du lait (AA et composés lipidiques) par mesure de flux calcique (Fura-2) et de sécrétion de Glp-1 (ELISA).

Résultats : *In vivo*, le ratio densité iléale de CEE productrices de Glp-1 / CEE totales était

*Intervenant

†Auteur correspondant: gwenola.ledrean@univ-nantes.fr

significativement diminué chez les rats nés de mères hyperglycémiques quel que soit leur groupe d'adoption, sans que l'expression des gènes endocrines ne soit notablement altérée. *In vitro*, les effets sécrétagogues de certains AA (10mM) ont été confirmés (Arginine, Valine) ou mis en évidence (Citrulline) sur les NCIh716. Dans les GLUTag, les SPLs à longues (C18 :1, 10uM) et très longues chaînes (C24 :1, 18uM) ont induit un flux calcique significatif, mais pas les saturées (C18 :0). La sécrétion de GLP-1 a été significativement stimulée en présence du SPL Cer24 :1 (18uM) et d'acides gras omega3 (EPA, 500 uM).

Conclusion : La fonction incrétine semble être soumise à l'empreinte de l'hyperglycémie maternelle. Certains AA et sphingolipides du lait pourraient contribuer à une meilleure réponse incrétine de la descendance DG, ouvrant la voie à des interventions nutritionnelles.